

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1940

N

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Raymond COLOMBEL

Né à Saint-Valéry-en-Caux (Seine-Inférieure) le 19 Mars 1911

Considérations sur l'Histaminothérapie des Algies

Président : TANON, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1940

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1940

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Raymond COLOMBEL

Né à Saint-Valéry-en-Caux (Seine-Inférieure) le 19 Mars 1911

Considérations sur l'Histaminothérapie des Algies

Président : TANON, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1940

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIERS.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER .. Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FÈVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARDParasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie experimen-
 tale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirur-
 gicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.
 HUGNENIN ... Anatomie Pathologique.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHEVALLIER...		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET..	
LAROCHE (G.)..		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale
MBTZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MES CHEFS, A MES CAMARADES DU 8^e R. I.

A Monsieur le Professeur TANON,
Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive
à la Faculté de Médecine de Paris,
Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale
et à l'Institut Supérieur d'Hygiène,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse. Qu'il veuille
trouver ici l'expression de notre respec-
tueuse gratitude.*

A Monsieur le Docteur FÉLIX DEVE,
Professeur de Clinique Médicale des Hôpitaux de Rouen.

A Monsieur le Docteur JACQUES PETIT,
Professeur de Clinique Chirurgicale
des Hôpitaux de Rouen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153709_0014

I. — INTRODUCTION

L'histamine, au même titre que la tyramine, la choline et l'acétylcholine, et que les corps à noyau guanidique — créatine et créatinine —, est une base aminée dont HAZARD a pu dire qu'elle était « en quelque sorte une hormone tissulaire ». Dérivée par simple décarboxylation de l'histidine, l'histamine se forme dans l'organisme comme produit intermédiaire du métabolisme normal, et se retrouve dans toutes les cellules vivantes. Elle prend en outre naissance dans la peau sous l'effet des influences extérieures les plus diverses, irritations mécaniques, thermiques, exposition aux rayons solaires, aux rayons X.

On comprend qu'une telle substance ait été appelée à jouer un rôle important dans la thérapeutique moderne, qui tend chaque jour davantage à utiliser les réactions fonctionnelles et au premier chef les influences neuro-humorales régulatrices de l'organisme.

De fait, GAJDOS a pu écrire que « l'histamine constitue une de ces substances dont l'insertion dans le trouble morbide entre la cause et l'effet apporte à la pathogénie une orientation nouvelle qui, de loin, peut être comparée à la notion des transmetteurs chimiques en physiologie normale, adrénaline, transmetteur de l'excitation sympathique, choline, transmetteur de l'excitation parasympathique ».

Ces caractères mêmes de son action devaient orienter l'utilisation de l'histamine vers le traitement de la douleur. Cet aspect particulier des propriétés thérapeutiques de l'histamine, dont nous nous proposons de faire l'objet de la présente étude, est loin d'avoir été épuisé, et les recherches expérimentales, les observations cliniques, s'accumulent chaque année sans que le mécanisme de cette action analgésique soit encore parfaitement élucidé.

C'est qu'à la base de cette action, deux facteurs demeurent encore discutés : d'une part, le mécanisme de la douleur, qui, bien que très étudié, reste encore mal défini ; d'autre part, le mode d'action de l'histamine donne encore lieu à diverses interprétations. Si la réaction qui apparaît localement au point d'application de la base est bien connue et a été mise en rapport avec l'effet analgésique, il reste à démontrer comment s'opère cette analgésie particulière, très différente de l'action des anesthésiques connus. Dès que l'on essaie d'aborder la relation entre les phénomènes histaminergiques et les effets qu'ils déterminent, disparition de la douleur, on se heurte à tous les obstacles qui hérissent le domaine tant exploré et si mal connu du système neurovégétatif.

Par notre modeste contribution, nous ne prétendons pas résoudre un problème complexe étudié par tant de chercheurs de haute classe. Nous bornerons ici notre ambition à exposer, avec le maximum de clarté, les données acquises et les hypothèses qui en découlent. Par cette mise au point, nous souhaitons être de quelque utilité aux chercheurs qui nous liront.

Nous avons adopté le plan de travail suivant : Après un rappel des travaux antérieurement parus sur la question, nous chercherons à préciser le mode d'action de l'histamine sur l'organisme. Puis nous indiquerons les diverses méthodes d'utilisation et la posologie de cette substance, dont nous passerons enfin en revue les diverses indications thérapeutiques dans le domaine des algies.

II. — HISTORIQUE

L'histamine ou β -imidazoléthylamine, principe actif de l'ergot de seigle, fut découverte par BARGER et DALE en 1909. Deux ans plus tard, BERTHELOT et BERTRAND démontraient que l'histamine se forme en partant de l'histidine par décarboxylation bactérienne.

Mais ce n'est qu'en 1927 que BEST, DALE, DUDLEY et THORPE établirent la présence de l'histamine, comme produit du métabolisme normal, dans les tissus des animaux et des végétaux supérieurs. THORPE, dosant l'histamine dans les différents tissus, donnait les chiffres suivants :

Ovaire de la vache	9
Musculature de la vessie	7-8
Rate	5-7,5
Glande parotide	5,3-6,7
Glande sous-maxillaire	0,5-0,6
Corps thyroïde	0,5
Capsules surrénales	0,3
Rein	2,6-3,3
Pancréas	1,6-3
Testicule	1,8
Musculature striée	1-4

Or par la suite il devait être établi qu'une solution à 1 pour 25.000.000 est encore très active ; cette richesse des organes en histamine constitue donc, à elle seule, un argument pour le rôle physiologique que cette substance doit jouer dans l'économie.

D'autre part, la synthèse chimique de l'histamine avait été réalisée dès 1911 par WINDAUS et VOGI, en 1915 par PAULY. Dès 1918, DALE et RICHARDS pouvaient formuler les règles de l'action vasodilatatrice de l'histamine.

A partir de 1921, l'étude des propriétés pharmacodynamiques de l'histamine, entreprise en Allemagne par EEBEKE (1922), par SCHENK, en Amérique par LUETH, QENDORFF et IVY, donnait lieu en France aux importants travaux de CHAUCHARD, CARNOT et LIBERT, FONTES et THIVOLLE, FIESSINGER et GAJDOS, ROUSSY et MOSINGER. Les recherches de LEWIS et GRANT aboutissaient en 1924 à la définition de la « triade réactionnelle », dont nous étudierons les éléments au chapitre suivant.

La découverte par DEUTSCH, en 1931, de l'action analgésique de l'histamine, fut le point de départ de l'application thérapeutique de cette base à la douleur.

A la suite des essais de cet auteur, qui débutent en novembre 1930, les Allemands TRUMPP et RUHMANN, l'Italien JACCHIA, ont donné en 1931 leurs premières observations d'algies rhumatismales traitées par l'ionisation à l'histamine. L'année suivante est marquée par les travaux de KOPITS, de KAUFMANN, de LEVAI et SIMINSKI, de BURKARDT. LAQUEUR étudie les possibilités thérapeutiques de l'histamine dans le traitement des névralgies et myalgies ; BETTMANN en étend les indications aux arthralgies, tandis que DEUTSCH, au III^e Congrès International du Rhumatisme, apporte ses résultats, sur près de 200 malades traités pendant les deux premières années de l'application de l'histaminothérapie.

L'introduction de cette arme nouvelle dans le traitement des myalgies, névralgies et arthralgies, inspire

en 1933 les travaux de BETTMANN, FABER, HENSSGE, HANSE. En Angleterre, BISSET et WOODMANSEY, en Belgique, GOVAERTS, utilisent l'histamine dans des cas de rhumatisme, tandis qu'en France A. et G. ALECHINSKY étudient les applications de la méthode de DEUTSCH dans les affections douloureuses.

Après les articles de MACKENNA et de KLING, en 1934 paraît en France le travail d'ensemble de DELHERM et GAJDOS-TOROK en 1935, très complète étude pharmacodynamique, clinique et thérapeutique de l'histamine. Cette même année, COSTE et FAUVET cherchent à utiliser cette médication en injections péri-articulaires dans la coxarthrie.

En 1936, l'Italien BORINI et l'Anglais MACKENNA ont recours à l'ionisation histaminique dans les algies rhumatismales, tandis que SHANSON emploie les injections dans le rhumatisme chronique. Cette même année, les spécialistes français des affections rhumatismales sont attirés vers cette thérapeutique nouvelle. WEISSENBACH et PERLES publient les résultats qu'ils ont obtenus avec les injections intra-dermiques d'histamine dans le traitement de la douleur et de la contracture dans les rhumatismes aigu et chronique et dans certaines névralgies. Ces mêmes auteurs poursuivent leurs recherches cliniques en 1937, complétées par l'étude physioclinique d'ARON et les observations de COSTE et MANDE concernant les coxarthries et les affections rhumatismales. CAIN étend les indications de l'histamine au prurit anal, TOURAINE aux douleurs du zona, ANTOINE aux spasmes douloureux de l'appareil digestif.

La littérature de 1938 est presque exclusivement française. WEISSENBACH et PERLES, et aussi CORNIL, JOLY,

PIOT, étudient les applications de l'histamine aux algies rhumatismales. JACOB et ISRAEL, LAMBLING, puis MOUTIER, LEBON, GIRAULT, DUBARRY, étendent aux douleurs des ulcères gastro-duodénaux l'histaminothérapie. L'école bruxelloise, avec DUBOIS-ANDRE, VINCART van GEERN, applique à son tour l'ionisation histaminique dans le traitement des rhumatismes.

Enfin, ces deux dernières années, l'action de l'histamine, toujours appliquée dans les algies articulaires, nerveuses et musculaires, est étudiée dans le prurit vulvaire et les céphalées, et dans les crises d'asthme.

Ainsi, reconnues il y a moins de dix ans, les possibilités thérapeutiques antialgiques de l'histamine, passant de l'expérimentation à la clinique, se sont développées avec une rapidité que justifient les beaux résultats obtenus. D'utilisation courante, l'histaminothérapie connaît actuellement la faveur des cliniciens qui n'hésitent pas à recourir à une médication dont nous allons voir, dans les pages qui suivent, la simplicité d'application et l'efficacité constante, tandis que ses contre-indications demeurent des plus limitées.

III. — MODE D'ACTION DE L'HISTAMINE

L'action analgésique de l'histamine est aujourd'hui universellement utilisée. Signalée pour la première fois par DEUTSCH, vérifiée quotidiennement, utilisée de plus en plus largement, elle s'accomplit par un mécanisme qui reste cependant obscur sur certains points. Nous nous efforcerons ici d'exposer, en partant de faits d'observation et d'expérimentation, les explications généralement admises du mode d'action analgésique de l'histamine.

Les recherches de LEWIS, avons-nous dit précédemment, ont établi que l'introduction de l'histamine dans l'organisme, que ce soit par voie intra-veineuse, intradermique ou percutanée par ionisation, amène une *triade réactionnelle*, dont nous allons voir en détail les éléments, rougeur locale, érythème réflexe, œdème.

1° ROUGEUR LOCALE.

Cette rougeur locale, plus ou moins étendue, apparaît au lieu même de la piqûre, dix à vingt secondes après celle-ci. On l'attribue généralement à la réaction vasculaire directe des petits vaisseaux cutanés, réaction qui prend la forme d'une vasodilatation. Mais cette action paraît élective, et ne s'exerce qu'au niveau des artérioles terminales, des capillaires, des petites veines collectrices, et des vaisseaux du plexus veineux sous-capillaire, sur lesquels le système nerveux exerce une influence continue.

Cette vaso-dilatation peut être rapprochée de l'effet obtenu par tous les procédés locaux utilisés pour soulager la douleur, compresses chaudes, sinapismes, ventouses, pointes de feu, etc. C'est pourquoi on a pu donner à l'histamine le nom de « révulsif 37 ». Donc il s'agit avant tout ici d'une action de vaso-dilatation.

2° ERYTHEME REFLEXE.

L'érythème réflexe, auquel on a également donné le nom d'aréole rouge, a un diamètre variant de 3 à 7 cm.; ses bords sont irréguliers. Pouvant atteindre d'emblée son maximum, cette zone érythémateuse s'étend souvent progressivement et excentriquement à partir de son centre.

L'érythème réflexe a pu être rapporté à l'intervention d'un facteur nerveux. C'est qu'en effet on observe de profondes modifications de son apparition dans les lésions centrales et périphériques. En outre, il est impossible de le provoquer dans une zone cutanée rendue insensible par la section d'un nerf, ou par une injection de novocaïne.

Si ces faits d'observation permettent d'affirmer la réalité du rapport du système nerveux avec l'érythème réflexe, par contre l'explication de ce rapport ne s'appuie, en l'état actuel de nos connaissances, que sur des hypothèses.

Pour LEWIS, l'érythème est provoqué par un réflexe d'axone. Si l'on admet que les nerfs sensitifs au niveau de la peau se divisent en deux branches dont l'une innerve l'organe terminal sensitif (collatéral sensitif) et l'autre se rend aux artères et artérioles (collatéral arté-

riel), il est plausible qu'introduite dans la peau, l'histamine exerce une irritation empruntant en avant d'abord la voie du collatéral sensitif, puis du collatéral artériel, où elle détermine la dilatation artériolaire (WOOLLARD).

Par contre KROGH, pour qui la vasodilatation s'étendrait aux capillaires et veinules, admet l'existence d'un réflexe antidrome, l'irritation suivant la voie centrifuge d'un nerf centripète.

DALE, rejetant les deux théories précédentes, qui n'expliquent pas le rôle du système nerveux végétatif dans le mécanisme de l'érythème, suppose que, suivant la voie du réflexe d'axone, l'irritation cutanée provoque au niveau des artérioles une libération d'acétylcholine responsable de la vasodilatation.

Enfin plus récemment, les recherches de ROUSSY et MOSINGER ont tendu à démontrer l'action directe de l'histamine sur un réseau nerveux continu de fibres végétatives dans la peau. Pour ces auteurs, « l'érythème histaminique est un phénomène actif dû à la vasodilatation, et non un phénomène paralytique par inhibition des vaso-constricteurs. Car l'excitation à la pointe de l'aiguille détermine au niveau de la zone érythémateuse une raie blanche réactionnelle prouvant que les vaso-constricteurs ne sont pas paralysés ».

Ainsi, si l'unanimité s'est faite sur la nature nerveuse de l'érythème réflexe, la diversité des opinions sur le mécanisme de cette réaction prouve bien la difficulté que l'on éprouve à l'expliquer.

3° ŒDEME.

Au bout de deux à trois minutes, il se forme au point de l'injection un œdème plus ou moins saillant et étendu, généralement de forme arrondie, et pouvant présenter des prolongements périphériques correspondant aux voies lymphatiques. LEWIS, qui a établi que le liquide oedémateux renferme 70 à 80 % des albumines totales de la même quantité de sérum, explique cet œdème par une augmentation de la perméabilité capillaire, assez indépendante d'ailleurs du degré de la vasodilatation. Car la vasoconstriction adrénalinique n'empêche pas la formation de l'œdème histaminique.

1° REACTION ANÉMIQUE DE ROUSSY ET MOSINGER.

A la triade désormais classique de LEWIS, ROUSSY et MOSINGER ont ajouté un quatrième élément : les taches anémiques apparues dans le voisinage de l'aréole rouge, et pouvant être plus étendues qu'elle. La formation de cette anémie réflexe, qui prend parfois l'aspect d'un véritable anneau de vasoconstriction, serait favorisée par certaines conditions pathologiques, myélites, radiculites.

La valeur de la triade réactionnelle dans le mode d'action de l'histamine est soulignée par deux faits aujourd'hui établis :

d'une part, tous les modes d'administration de l'histamine capables de provoquer la triade de LEWIS permettent d'obtenir une action analgésique : piqure intradermique, ionisation, bain électrique, friction avec une pommade ou une solution histaminée après scarification

préalable de la peau ;

d'autre part, beaucoup de substances injectées par voie intra-dermique ont un effet analogue à celui de l'histamine, qu'il s'agisse d'injection intra-dermique de novocaïne (LEMAIRE), d'eau distillée (JARRICOT), d'histidine (LENORMAND). C'est pourquoi ARON a pu écrire que « toute injection intradermique loco dolenti est douée d'une action antalgique ».

Mais si l'apparition de ces signes réactionnels locaux paraît liée à l'action analgésique de l'histamine, il n'en reste pas moins que cette base détermine indubitablement d'autres effets associés. En effet, l'action de l'histamine diffère considérablement de celle d'autres analgésiques, la cocaïne par exemple ; c'est ainsi que sous l'influence de la base aminée, la peau conserve sa sensibilité tactile, et devient hypersensible au froid (GARDOS), propriétés non observées dans l'analgésie cocaïnique. En outre, la sédation obtenue par application d'histamine dans les algies les plus diverses incite à faire admettre à côté de l'action commune à toute piqûre intra-dermique, une intervention directe de la base, intervention liée ou non à la vaso-dilatation capillaire intense qu'elle provoque.

L'étude des effets de l'histamine aux différents niveaux de l'organisme, démontrés par les recherches pharmacodynamiques et cliniques de ces dernières années, va nous permettre d'ajouter au problème des éléments intéressants.

a) L'histamine exerce une stimulation des muscles lisses, avec augmentation du tonus et du péristaltisme.

b) Elle provoque une augmentation de la fréquence des contractions cardiaques, peu nette chez les hyper-

tendus, et allant jusqu'à faire complètement défaut chez les insuffisants cardiaques.

c) Elle est responsable d'une hypersécrétion des glandes lacrymales, bronchiques, salivaires, intestinales, pancréatique, ainsi que d'une hypersécrétion du suc gastrique et de l'acide chlorhydrique.

d) Son action vasculaire, qui localement se traduit par la triade de LEWIS, comprend : une augmentation de la vitesse du courant sanguin ; une dilatation et une néoformation des capillaires ; une augmentation de la vitesse de la résorption des infiltrations ; une pénétration plus profonde des autres substances ajoutées à l'histamine (BETTMANN). A côté de la vasodilatation des artérioles et des capillaires, il faut retenir que la paroi de ces vaisseaux devient perméable au sérum sanguin. Enfin, l'histamine amène une chute de la tension artérielle, en particulier de la tension minima, chute plus importante mais moins durable chez les hypertendus que chez les sujets normaux, peu marquée en cas d'hypotension.

e) Une action sur les muscles striés. Les effets observés localement dans la zone cutanée d'application se produisent également au niveau des muscles du squelette : hyperémie réactive, élévation de la température, augmentation de la circulation sanguine et lymphatique, augmentation du métabolisme par accélération de l'élimination. Expérimentalement, l'histamine renforce les contractures musculaires, sans doute par l'hyperémie qui fournit aux muscles un surplus de matériel nutritif. Il est probable que des modifications des processus chimiques et biologiques du travail musculaire et leur répercussion sur le métabolisme général, la tension arté-

rielle, le fonctionnement du cœur, interviennent au cours de l'action de l'histamine sur les muscles squelettiques (GAJDOS).

Au niveau des articulations, les mêmes facteurs entrent en jeu : vasodilatation, augmentation de la circulation locale, accélération de l'élimination. Cliniquement, à la suite de l'application thérapeutique de l'histamine, on observe la résorption des infiltrations, déterminant la diminution progressive de la circonférence de la jointure, et l'augmentation de la mobilité articulaire.

f) Nous ne ferons que mentionner ici le rôle de l'histamine dans les phénomènes de l'anaphylaxie des états allergiques, rôle qui reste en dehors du cadre de notre étude. Rappelons simplement que de nombreux faits expérimentaux ont permis d'expliquer les phénomènes du choc anaphylactique par la libération de l'histamine, ou de substances voisines, préalablement accumulées à certains points de l'organisme. Quelque discutée que soit encore la théorie histaminique des phénomènes anaphylactiques, les applications thérapeutiques basées sur le rôle qu'on attribue à cette substance donnent des résultats remarquables, en particulier dans les accès migraineux, l'asthme, l'urticaire. Nous aurons donc à en tenir compte au chapitre des indications.

Ainsi l'application locale de l'histamine détermine des effets généraux, à distance, que l'apparition de la triade réactionnelle cutanée signe, mais n'explique pas. C'est sans doute au rôle neuro-régulateur de l'histamine que l'on doit attribuer son action antalgique. Mettant en avant les éventuelles influences neurotropes de l'histamine, on a pu invoquer l'hypothèse de l'existence,

dans la peau, d'un réseau neurovégétatif qui n'appartiendrait ni au sympathique, ni au parasympathique. Il s'agirait alors d'un système neurovégétatif histaminergique. « L'épiderme contient de l'histamine, et l'on peut penser que la vasodilatation consécutive à l'excitation des nerfs vasodilatateurs (histaminergiques) est due à l'excrétion d'histamine par les cellules épidermiques sous l'influence des nerfs considérés » (ROUSSY et MOSINGER). Analogue au système adrénalinergique (sympathique) et au système cholinergique (parasympathique), le système histaminergique répondrait à toute excitation, quelle qu'en soit la nature, par la production d'histamine, excitant spécifique des fibres neurovégétatives composant ce système. Ainsi s'expliquerait le fait que toute injection intradermique, quelle que soit la substance injectée, est douée d'une action analgésique, puisqu'elle provoque la libération d'histamine. De même comprend-on que n'importe quelle excitation cutanée puisse déterminer l'apparition de la triade réactionnelle de LEWIS. Dans tous ces cas, un facteur identique interviendrait : l'histamine ainsi produite agirait sur les fibres nerveuses histaminergiques et y déterminerait une influence analgésique.

Mais on comprend également que plutôt que de recourir à des moyens provoquant la formation de cette base, l'introduction d'histamine hétérogène puisse constituer une médication analgésique aussi logique qu'active. Au lieu d'attendre la sédation de la douleur d'une libération d'histamine sous l'action des divers procédés susceptibles de déterminer la triade de LEWIS, il semble plus indiqué d'introduire l'histamine elle-même, qui agit sur le système neuro-humoral périphérique en en

modifiant la sensibilité. Les faits d'expérience et les observations cliniques ont confirmé cette hypothèse.

Un point reste à élucider. S'il est admissible qu'une réaction cutanée locale puisse influencer une douleur musculaire ou articulaire à siège sous-jacent, comment expliquera-t-on une action à distance, sur une douleur viscérale à localisation plus ou moins profonde ?

Ici deux théories s'opposent, qui concernent la sensibilité des viscères. D'une part, la conception classique de l'innervation végétative des viscères refuse à ceux-ci toute sensibilité, sinon dans leurs séreuses. Une sensation viscérale ne serait perçue qu'à condition d'exciter directement les fibres sensibles de la zone de relation. Les douleurs viscérales ne seraient pas ressenties à leur lieu d'élaboration, mais à la périphérie, dans les téguments d'une surface cutanée correspondante, le *dermatome*, au niveau duquel sont « projetées » les douleurs viscérales.

D'autre part, les importants travaux de LERICHE sur la douleur sont venus ébranler cette conception classique. Pour cet auteur, « quand il y a hypéresthésie et contracture, il y a toujours participation d'un élément local, pariétal ; il n'y a donc pas lieu d'invoquer un hypothétique réflexe viscéromoteur somatique, une complexe projection radiculaire à partir de la moëlle ».

Il ne paraît pourtant pas impossible de concilier ces deux théories et d'admettre, avec CHABANIER, la dualité de la douleur viscérale : d'une part, la douleur est projetée de l'organe qui souffre vers le revêtement cutané (douleur projetée) ; d'autre part, le second élément de la douleur, d'origine végétative directe, aurait son siège sur les plexus végétatifs profonds (douleur viscérale lo-

cale). Or l'action élective de l'histamine au niveau de la peau va s'exercer sur le dermatome, et faire disparaître la douleur projetée. Les phénomènes de projection viscéro-cutanée se doublant de phénomènes de réaction cutané-viscérale, on comprend que les influences analgésiques exercées sur la peau étendent leur action sédative sur les organes profonds ; ainsi l'histamine déclancherait ce qu'ANTOINE a appelé « la réciprocité d'action ».

Toutes hypothétiques que demeurent ces théories, elles paraissent bien vérifiées par les faits, et permettent de ramener l'action antialgique de l'histamine à deux de ses effets :

d'une part, une *vasodilatation locale intense*, qui amène la sédation de la douleur à la fois par un mécanisme de révulsion, et par une accélération des échanges favorisant la résorption des infiltrations ;

d'autre part, une *influence neurotrophe réflexe*, s'exerçant sur les fibres sensibles du système végétatif périphérique.

IV. — METHODES D'UTILISATION ET POSOLOGIE

Primitivement utilisée sous forme d'ionisation, puis appliquée en injections sous-cutanées et intra-musculaires, l'histamine est aujourd'hui surtout administrée sous forme de piqûres intra-dermiques. En effet, les injections sous-cutanées ou intra-musculaires, à la dose de 0,5 à 1 mmg, ou même de 0 mmg,001 à 0 mmg,01 (PETOW) ont une action médiocre, et déterminent des réactions intenses qui les ont fait abandonner presque complètement. De même a-t-on délaissé la voie intra-veineuse et la friction, la première, difficile à réaliser, la seconde, inefficace.

Nous nous limiterons donc ici à *l'ionisation*, à la *voie intra-dermique*, à l'application après *scarification de la peau*, enfin aux *injections intra-musculaires*.

a) *ionisation*. Cette méthode a été mise au point et préconisée par DEUTSCH, dès 1931. Divers auteurs, JACCHIA, BURCKARDT, DELHERM et GAJDOS l'ont adoptée à l'exclusion de tout autre. Elle détermine des réactions moins violentes que l'administration sous-cutanée, et est par conséquent indiquée chez les sujets sensibles. Elle a contre elle ses difficultés d'application, puisqu'elle nécessite un outillage spécial de la part du praticien, et un déplacement de la part du malade, et son insuffisance dans les algies à point de départ profond.

On utilise une solution aqueuse fraîche de chlorhydrate d'histamine dans la proportion de 1 à 20 centigrammes par litre d'eau distillée. Une compresse stérile de dimensions assez grande est trempée dans le liqui-

de, puis appliquée sur la peau préalablement nettoyée. On place sur la compresse la lame d'aluminium reliée au pôle positif d'un appareil électrique à courant continu, l'électrode négative étant fixée sur une autre partie du corps. On laisse passer pendant trois à six minutes un courant de 6 à 10 milliampères, dont on surveillera la constance.

L'intérêt de cette méthode réside en ce qu'elle permet d'introduire des doses extrêmement faibles, particulièrement indiquées dans les états allergiques. Mais le traitement est difficile et onéreux.

b) *Voie intra-dermique.* DEUTSCH, bien qu'ayant obtenu par cette méthode des résultats satisfaisants, l'avait abandonnée en raison de la douleur qu'elle provoquait. WEISSENBACH et PERLES, reprenant ce procédé, surent rendre l'injection indolore en lui adjoignant un analgésique local qui n'en modifiait pas les effets pharmacologiques. Actuellement les laboratoires ont préparé des solutions stables de bichlorhydrate d'histamine, sans adjonction d'anesthésique, et qui pourtant demeurent indolores. La forme en est généralement des ampoules de 1 cc. de solution contenant chacune 0 mmg, 0005 de bichlorhydrate d'histamine.

La technique des injections intra-dermiques consiste à introduire *dans le derme* une très faible quantité d'histamine par piqûre, un vingtième de cc. environ. Comme matériel, on utilisera une seringue de 1 cc. divisée en vingtièmes, et à frottement peu serré, et une aiguille courte et fine de 15 mm. de long et de 3 à 4 dixièmes de mm. de diamètre.

La région à traiter sera désinfectée à l'alcool. La dose est de 1 cc. réparti en 20 piqûres, renouvelées quotidiennement pendant 6 jours consécutifs. Parfois, dans les cas anciens et rebelles, 15 ou 20 séances seront nécessaires. La technique de l'injection proprement dite est la suivante : l'aiguille sera présentée à peu près parallèlement à la peau, ou, plus exactement, faisant avec elle un angle très aigu de 10° environ. Entre deux doigts de la main gauche, on tend la peau et, d'un mouvement rapide, on pique *dans le derme* de façon à faire pénétrer l'aiguille de 4 à 5 mm. à une profondeur maxima de 1 mm. La piqûre ne doit pas faire saigner. Une fois l'aiguille en place, on pousse dans le derme environ 1/20 de cc. Retirant alors vivement l'aiguille, on repique un point voisin, et ainsi de suite jusqu'à distribution en une vingtaine de piqûres, de la dose totale de 1 cc.

c) *Scarification*. (STAHL, MASSON, PIQUET). Après nettoyage de la peau à l'éther, on pique superficiellement la région à traiter en une trentaine ou une quarantaine de points espacés, après avoir passé un tampon d'ouate imbibée d'environ 5 cc d'une solution alcoolique à 0 mmg. 01 à 0 mmg, 5 de bichlorhydrate d'histamine par 5 cc. Une fois réalisée la scarification, soit par piqûres comme nous venons de le décrire, soit encore par griffes de 10 cm. de long, en quadrillage effectué superficiellement à l'aide d'un vaccinostyle ou d'une aiguille, en évitant toute hémorragie superficielle, on repasse le tampon imbibé de solution d'histamine. Cette méthode, moins efficace que la voie intradermique, a l'avantage d'être plus facilement acceptée par le malade.

d) On utilise parfois, après échec de l'injection intradermique dans certaines arthralgies rebelles, les injec-

tions profondes para-articulaires. La dose est de 1 cc. de solution (1/4 à 1/2 mmg) poussé en trois ou quatre injections au contact des ligaments articulaires. On a parfois reproché à cette méthode de provoquer des réactions vaso-motrices intenses.

On n'oubliera pas, au cours de l'histaminothérapie, la brutalité des effets vaso-moteurs de la base aminée et l'hypersensibilité de certains sujets. C'est pourquoi on tâtera la susceptibilité du malade par l'application, dans certains cas d'affections cardiaques, de déséquilibre tensionnel, de fragilité des parois vasculaires, d'une dose minime, un huitième de mmg par exemple. Après l'injection, le malade restera allongé pendant une vingtaine de minutes.

Quel que soit le mode d'application choisi, la triade réactionnelle de LEWIS, apparue en quelques minutes, est suivie d'une sédation de la douleur, s'accompagnant d'une sensation « d'euphorie locale ». La douleur réapparaît progressivement au bout de 12 heures, mais le plus souvent de moins en moins intense, jusqu'à ce que sa disparition définitive commande la cessation du traitement.

Mentionnons enfin, pour être complet, l'utilisation de l'association histamine-histidine, sous forme d'une solution d'histidine à 4 pour 100 contenant 1/10 de mmg d'histamine par cc, et rendue rigoureusement neutre ou légèrement alcaline (ARON).

V. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Nous envisagerons successivement les indications de l'histaminothérapie dans les algies *musculaires, articulaires*, y compris les douleurs séquelles de traumatismes, *nerveuses*, y compris les douleurs post-zostériennes, *viscérales* et *circulatoires*, enfin dans les *algies mu-graineuses*, la *dyspnée asthmatique*, les *prurits*, bien que dans ces derniers cas l'action analgésique de la base aminée se double d'un effet complexe modifiant l'état d'allergie lié à ces affections :

1° MYALGIES

La myalgie est une maladie dont le symptôme cardinal est la douleur musculaire, et qui ne présente par ailleurs — en dehors de certains signes de palpation — aucun autre trouble clinique ou anatomique. La limitation des mouvements n'est que la conséquence des douleurs. Que les myalgies soient primaires, de cause déterminante inconnue, ou secondaires, post-traumatiques ou statiques, leur localisation peut être très diverse : myalgies des muscles crâniens et cervicaux, certains maux de tête, myalgies cervicales, torticolis ; myalgies du membre supérieur, de la ceinture scapulaire ou myalgies isolées du bras et de l'avant-bras ; myalgies intercostales, dorsales, lumbago aigu, myalgies abdominales, généralement post-traumatiques ; myalgies des membres inférieurs, myo-rhumatisme pseudo-sciatique, ou myalgies survenues à la suite de positions vicieuses ou de déformations du membre.

Le traitement histaminique des myalgies agit sur les troubles invoqués dans les théories modernes du mécanisme des processus myalgiques. Si l'on admet en effet que ceux-ci sont la conséquence de troubles circulatoires au niveau des muscles, par la vasodilatation des capillaires, l'augmentation de la vitesse du courant sanguin, l'accélération des échanges des substances et l'augmentation de la résorption, l'histamine constitue donc une médication pathogénique des myalgies.

Son mode d'application est soit l'ionisation, soit les piqûres intra-dermiques. Les auteurs qui ont utilisé le premier procédé, DEUTSCH, SCHENK, BETTMANN, BISSET et WOODMANSEY, TRUMPP, LAQUEUR, ont obtenu des succès allant de 85 à 95 % des cas traités. Ils ont soigné non seulement toute la masse du muscle et du groupe musculaire atteint, mais également les muscles antagonistes. L'ionisation est pratiquée tous les jours ou tous les deux jours, le nombre des séances nécessaires variant d'un malade à l'autre, et paraissant davantage en rapport avec les réactions individuelles qu'avec l'intensité des douleurs. En moyenne, il faut compter de 4 à 10 séances.

DELHERM et GAJDOS donnent les intéressantes précisions suivantes : les myalgies cervicales cèdent très vite, le torticolis disparaît souvent après 2 ou 3 séances. De même la guérison est rapidement obtenue dans les lombagos. Par contre, les myalgies sciatiques exigent un traitement prolongé pouvant atteindre 20 séances. Les myalgies à forme pseudo-sciatique, les myalgies traumatiques, réagissent remarquablement au traitement histaminique. Seules les formes primitives, fugaces, apparaissant tous les jours dans des groupes musculaires différents, sont les plus difficiles à influencer, et au

traitement histaminique, qui diminue pourtant sensiblement les douleurs, sera adjointe une médication générale.

Mais c'est surtout la voie intra-dermique qui est aujourd'hui en faveur. On utilise une dose totale de $1/4$ à $1/2$ mmg d'histamine par séance, que l'on répartit en 10 à 15 injections sur la région douloureuse. L'amélioration est observée dès la première séance, la guérison étant obtenue après la 4^e ou 6^e séance. Pour COSTE, WEISSENBACH et PERLES, ce mode d'application est tout aussi efficace, et beaucoup plus pratique que l'ionisation. Ces auteurs soulignent le fait que les rhumatismes musculaires, qu'ils soient aigus ou chroniques, répondent également bien à l'histaminothérapie. Parfois une seule séance suffit à obtenir la guérison de contractures douloureuses graves datant de plusieurs mois.

2° ARTHRALGIES

Bien que les succès soient ici moins constants que dans les myalgies, l'utilisation thérapeutique de l'histamine dans les arthralgies, et plus spécialement dans l'arthrite sèche, donne des résultats intéressants. L'action vaso-dilatatrice de l'histamine, son effet analgésique, l'influence qu'elle exerce sur le métabolisme local, expliquent son application dans les arthrites et les arthroses. La voie intra-dermique sera d'abord tentée; ce n'est qu'en cas d'échec que l'on s'adressera aux injections péri-articulaires profondes.

Dans les coxarthries, une action favorable est obtenue dans environ 60 % des cas. Par action favorable

il faut entendre toutes les améliorations allant depuis la simple diminution de la douleur jusqu'à la reprise d'une activité presque normale. La plupart des échecs seraient dûs à la trop grande importance des délabrements ostéo-articulaires. CORNIL a enrayé une crise aiguë douloureuse de coxarthrie par 6 injections intra-dermiques de 2, puis de 1 mmg d'histamine. Dans l'observation de ce même auteur, 5 injections intra-articulaires quotidiennes de 2 mmg chacune (méthode de COSTE) ont arrêté une poussée douloureuse aiguë.

Les *gonarthroses* qui, pour DELHERM, ne sont pas influencées par l'histaminothérapie, sont pour PIOT parmi les manifestations douloureuses chroniques les plus sensibles à cette thérapeutique. Dans les *ostéophytes* du rachis, les résultats de l'histaminothérapie sont assez bons au niveau des colonnes dorsale et lombaire, lorsqu'il n'y a qu'une ou deux vertèbres touchées. Par contre, les échecs paraissent fréquents lorsque les lésions arthrosiques s'étendent à plusieurs étages du rachis. CRAPS et ALECHINSKY, COSTES, PIOT utilisent l'histamine intra-dermique dans les *entorses* ; ils obtiennent ainsi une atténuation immédiate de la douleur, une fonte progressive de l'œdème, rétablissant la marche normale.

Si l'histamine n'agit pas sur les déformations et nodosités dues aux *arthroses des doigts et des orteils*, elle n'en amène pas moins une sédation des phénomènes douloureux. En particulier la polyarthrite sèche progressive paraît justiciable de ce traitement. Les *arthrites aiguës goutteuses*, traitées par l'histamine associée aux médications internes et au régime, présentent une dimi-

nution rapide du gonflement articulaire et des douleurs. Dans les *arthrites aiguës traumatiques*, la résorption rapide de l'exsudat, la diminution des douleurs dès la première séance, l'augmentation de la motilité, rétablissent rapidement le fonctionnement normal de l'articulation atteinte.

Quelle que soit leur localisation, on peut donc dire d'une façon générale que dans les arthrites sèches chroniques, progressives, les arthrites traumatiques aiguës, les arthrites aiguës goutteuses, les séquelles douloureuses des rhumatismes chroniques infectieux, lorsque toute poussée évolutive a disparu, les péri-arthrites, en particulier scapulo-humérales, on obtient par l'histaminothérapie une atténuation des douleurs et une diminution de la contracture, amenant une plus grande souplesse de l'articulation.

Les contre-indications au traitement seront :

Le rhumatisme articulaire aigu, sur lequel l'histamine paraît sans action, bien que JACCHIA et A. FABER signalent une grande diminution des douleurs, une heure ou deux après la piqure ;

Le rhumatisme infectieux, en période évolutive, en particulier l'arthrite blennorragique aiguë ;

L'arthrite chronique infectieuse, tuberculeuse ou syphilitique.

3° NEVRALGIES

Moins remarquable que dans les myalgies et les arthralgies, l'effet de l'histamine utilisée contre les douleurs névralgiques compte cependant assez de succès

pour en autoriser l'application systématique. Ni la localisation, ni le tableau clinique, ni le terrain, ni la durée de la maladie, ne paraissent en rapport avec les résultats du traitement. La seule indication pronostique est apportée par l'amélioration obtenue dès la 4^e ou 5^e séance, même si la guérison ne doit être atteinte qu'après 20 ou 25 séances. Mais si une atténuation considérable des douleurs ne survient pas en cours de traitement, il est inutile de persévérer. Le nerf doit être soigné dans tout son trajet par des séances quotidiennes.

Dans les *névralgies faciales*, dont la résistance à la médication est bien connue, l'action de l'histamine est efficace et assure dans certains cas une telle diminution des symptômes que l'on a le droit de parler d'une véritable guérison (DELHERM). Dans l'ensemble, les divers auteurs estiment que la disparition au moins temporaire de la névralgie faciale est obtenue dans 50 à 60 % des cas, l'amélioration n'étant que transitoire dans 20 % des cas. L'échec complet ne comporte donc que 20 % des cas.

Dans la sciatique, l'histamine aggrave la douleur à la période aiguë, c'est-à-dire à son début. Elle reste inopérante lorsqu'il y a coexistence d'ostéophytose vertébrale. Par contre, des résultats excellents ont été obtenus à la période d'état, et même lorsqu'il s'agit de sciatiques évoluant depuis plusieurs semaines ou plusieurs mois, et rebelles aux thérapeutiques habituelles. Les sciatiques hautes, ou lombosciatiques, les sciatiques basses, les séquelles de sciatique, enfin les sciatiques à type myalgique, constituent pour le traitement histaminique des indications indiscutables. Les sciatiques moyennes, produites surtout par une arthrite sacro-iliaque rhumatismale, sont les plus difficiles à influencer.

D'une façon générale, on peut dire que si les sciatiques hautes et basses et les séquelles de sciatique bénéficient de l'histaminothérapie, les sciatiques à leur début, ou accompagnées de lésions vertébrales importantes, constituent des contre-indications formelles à cette médication.

Les *névralgies post-traumatiques*, les séquelles douloureuses des traumatismes, sciatalgies consécutives ou non à une fracture, cervicalgies, séquelles douloureuses des entorses tibio-tarsiennes, sont favorablement influencées par l'histamine.

Certains cas de *névralgies intercostales* paraissent également bien répondre à cette thérapeutique. En effet, une des indications les plus intéressantes de l'histamine est son application au *zona* et aux *algies post-zonateuses*. Si DELHERM se montre assez réservé sur la proportion de guérisons ou d'améliorations obtenues (50 %) dans les névralgies intercostales post-zostériennes, par contre, BISSET et WOODMANSEY ont obtenu la diminution ou la disparition des douleurs, avec évolution accélérée de l'éruption. TOURAINE signale les excellents résultats qu'il a obtenus dans trois cas, un de zona en activité, très douloureux, un de zona récent, un de zona ancien, ces deux derniers avec algies persistantes. La sédation des douleurs a été presque immédiate, quelques retours légers ont cédé à la troisième piqûre. La technique employée a été celle de l'injection intra-dermique en zone douloureuse d'une solution de chlorhydrate d'histamine à 0 mg 5 par cc. La dose totale quotidienne n'a pas dépassé un demi-centimètre cube.

Signalons, pour en terminer avec le groupe des névralgies, l'action de l'ionisation histaminique obtenue

par HANSE en cas de douleurs localisées au plexus solaire, que ces douleurs aient une origine organique, ou qu'elles constituent un syndrome fonctionnel. Mais DELHERM attire l'attention sur la nécessité d'un diagnostic solide, dans les douleurs abdominales plus encore que dans n'importe quelle autre indication du traitement histaminique. De plus, son action hyperémianté commande une grande prudence, l'ionisation de la région lombaire ayant pu dans certains cas être suivie d'hématurie ou de métrorragie.

4° ALGIES VISCERALES ET CIRCULATOIRES

(Douleurs gastro-intestinales, angineuses, maladie de BUEGER, acroparesthésie).

Crise douloureuse de l'ulcère gastro-duodénal. JACOB et ISRAEL ayant obtenu chez 38 malades « la sédation complète de la douleur ulcéreuse, souvent très précoce, rarement tardive, et pratiquement constante », rapportent ces résultats à l'action vasodilatatrice élective de l'histamine sur le système capillaire et artériolaire en général, et plus spécialement sur celui du tractus gastro-intestinal. L'histamine provoque, en outre, une forte contraction des muscles lisses, et surtout de ceux du tractus digestif. Vaso-dilatation capillaire digestive et augmentation du péristaltisme s'observent à des doses déjà très inférieures à celles qui déclenchent le choc histaminique. Si l'on joint à ces propriétés le remarquable pouvoir antalgique de la base aminée, on comprendra les résultats heureux obtenus par de nombreux auteurs, parmi lesquels nous citerons DUBARRY et FRAPIN

(42 observations), LEBON, MAIRE et STORA (5 observations), MOUTIER, GIRAULT, LAMBLINS, BRAUN (16 observations). Les injections sous-cutanées sont d'un dixième de mmg d'histamine, renouvelées quotidiennement pendant une dizaine de jours. Le soulagement survient entre la première et la troisième piqûre, et porte à la fois sur les phénomènes douloureux et spastiques. Il est suivi rapidement d'une dispersion totale de la douleur ainsi que d'une régression des signes associés de l'ulcère. C'est pourquoi il paraît permis de conclure avec BRAUN que l'injection d'une solution d'histamine au dix-millième constitue à l'heure actuelle, à la dose d'une ampoule par jour, par voie sous-cutanée ou intra-dermique, le traitement de choix de l'ulcère gastro-duodéal.

Certaines algies viscérales, coliques hépatiques, et néphrétiques, seraient favorablement influencées par l'histamine. VIGNALOU précise ainsi, à côté des douleurs ulcéreuses, les indications majeures des injections intra-dermiques d'eau distillée, de cocaïne, novocaïne et histamine :

a) *cicatrices douloureuses abdominales*, à la suite d'une appendicectomie, d'une gastrectomie, d'une gastro-entérotomie, ou d'une intervention portant sur la vésicule biliaire ;

b) *douleurs épigastriques de la ligne médiane*. Si la brûlure et la pesanteur ne sont pas justiciables des injections intra-dermiques antialgiques, par contre les tiraillements et surtout les crampes paraissent constituer des indications intéressantes. Dans les douleurs de la solarite abdominale (JACQUET), les résultats sont souvent remarquables.

c) *douleurs des spasmes coliques gauches*. Les injections intra-dermiques sont conseillées dans les cas de colite gauche légère, avec une douleur bien limitée de la fosse iliaque gauche et la perception d'un côlon spasmé et roulant sous le doigt. Les résultats seraient moins favorables dans les cas de colite droite, où les douleurs du bas-fond caecal diffusent généralement dans toute la fosse iliaque droite.

d) *douleurs des syndromes vésiculaires* : jusqu'alors ce sont surtout les injections intradermiques de cocaïne qui ont été utilisées.

Douleurs angineuses, maladie de Buerger, acroparesthésie. L'effet de l'histamine sur la circulation a amené les chercheurs à appliquer cette base dans les troubles de la circulation périphérique. Dans trois cas de maladie de BUEGER, VAS a obtenu par l'histamine sous forme de bains électriques (solution à 1 pour 10.000) une amélioration de la circulation et une disparition des douleurs au niveau des extrémités atteintes. KUNTZEN, qui a traité 23 cas de gangrène de BUEGER, conclut que si à la phase initiale l'application d'histamine est incapable d'améliorer les troubles trophiques, par contre dans les cas plus avancés le traitement peut déterminer une diminution des douleurs avec amélioration de la circulation locale, à tel point que les malades réclament la prolongation du traitement. D'après cet auteur, ce stade est rarement rebelle au traitement à l'histamine. En somme, inefficace sur le processus pathologique lui-même, l'histamine influencerait heureusement les symptômes fonctionnels de la maladie de BUEGER.

Dans l'acroparesthésie, VAS a obtenu 11 guérisons sur 13 cas traités par l'histamine sous forme de bains électriques, 3 fois par semaine pendant un mois.

L'histamine a donné à certains auteurs des résultats dans les crises douloureuses de l'*angine de poitrine*. Mais on ne doit pas oublier que tout déséquilibre tensionnel, toute affection cardiaque non compensée, paraissent constituer des contre-indications à l'emploi de l'histamine. Tout au moins devra-t-on n'opérer qu'avec circonspection, en n'utilisant qu'une dose réduite à son quart au moins à la première injection.

Enfin, ARON, montrant l'efficacité de l'histamine intradermique dans le traitement des points de côté d'origine pleuro-pulmonaire, a traité un malade avec succès par 10 injections intra-dermiques quotidiennes de 1 cc. de solution d'histamine au dixième.

5° MALADIES ALLERGIQUES, ASTHME, MIGRAINE, PRURITS.

Bien que dans les affections allergiques l'action antialgique de l'histamine se double d'un effet modificateur de la sensibilité, nous ne saurions passer sous silence, dans la revue des douleurs justiciables de cette thérapeutique, l'asthme, la migraine et les prurits.

Dès 1924, RAMIREZ et GEORGES ont traité l'asthme par l'injection sous-cutanée d'histamine. Mais c'est surtout aux Français STAHL et MASSON (1932), puis PIQUET, que l'on doit les travaux les plus importants sur cette application de l'histamine. PIQUET rapporte 26 observations d'asthmatiques presque tous bronchitiques chroniques,

présentant des signes d'emphysème plus ou moins marqués, et traités par la scarification suivie d'application cutanée d'histamine, méthode préconisée par STAHL et MASSON. L'action sur la dyspnée a été favorable dans les trois quarts des cas.

Plus récemment, LAMBLING, dans 7 cas d'asthme, a obtenu des résultats très favorables non seulement sur le trouble allergique ou sur la crise douloureuse, mais également sur l'état général. Cet auteur institue le traitement sous forme de séries de 20 injections sous-cutanées de 1 cc. de dilutions de concentrations progressives de bichlorhydrate d'histamine (du 100 millionième au 100 millième). Lorsque des réactions focales, d'ailleurs généralement passagères, surviennent en cours de traitement, il y a avantage à espacer les injections.

Pour LOEPER, qui a noté les bons résultats d'une goutte de solution d'histamine au centième, les injections intra-dermiques agissent peut-être par leur dose infinitésimale.

Cette même technique à microdoses a été utilisée avec succès par LAMBLING dans des *états migraineux*. Admettant que la migraine est un syndrome allergique, FRIEDLANDER et PETOW expliquent l'action d'injections sous-cutanées quotidiennes de doses minimales (0 mmg. 001 à 0 mmg 01) comme une sorte de vaccination dirigée contre la cause déterminante des accès migraineux. Cette théorie se trouverait confirmée par l'accentuation des symptômes au début du traitement.

Enfin, dans le prurit, l'histamine paraît constituer un excellent traitement symptomatique ; elle est, en outre, indiquée dans le traitement du prurit essentiel, sans facteur local ou général pouvant l'expliquer.

En 1933, les auteurs américains ERNSTENE et BANKS ont publié l'observation de plusieurs cas de prurit par piqûres sous-cutanées biquotidiennes d'histamine à la dose de 0 mgmg 5. Sur 6 malades chez lesquels le prurit était consécutif à un urticaire, ils n'ont obtenu que trois guérisons. Dans une autre série de 7 cas de prurit accompagnant diverses maladies, l'amélioration a été obtenue dans 4 cas, tandis que ces auteurs n'ont enregistré que des échecs dans 3 cas de prurit anal.

CAIN, en 1937, a mis au point la technique suivante qu'il utilise avec succès dans le prurit anal : employant une solution de bichlorhydrate d'histamine dosée à un demi-milligramme par cc, cet auteur a adopté la voie intra-dermique parce que l'histamine exerce son action au contact des terminaisons nerveuses, en raison de son neurotropisme, et parce que les réactions sont moins intenses et moins fréquentes qu'après les injections sous-cutanées.

Le siège des injections a pour CAIN une grande importance. « Après la désinfection minutieuse de la peau par l'alcool iodé, on pratique les injections à une distance de l'anus qui varie de quelques millimètres à 2 centimètres, selon le degré de diffusion du prurit. On choisit de préférence les points où parfois le sujet localise avec précision les démangeaisons. Sinon, on dispose les injections en couronne. Leur nombre varie de 3 à 5 à chaque séance ».

Les injections doivent être renouvelées quotidiennement jusqu'à disparition du prurit, faute de quoi l'on risque l'insuccès. Le traitement sera prolongé au-delà du moment où le prurit a cessé. On espace alors les piqûres, laissant entre elles des intervalles de 2 ou 3 jours.

L'injection, parfois indolore, peut provoquer une vive mais éphémère douleur. Elle est suivie de la triade de LEWIS, les réactions générales ne survenant que dans 10 pour 100 des cas, et sur un mode très atténué.

L'action du traitement est rapide, et le prurit disparaît entre la 1^{re} et la 4^e piqûre, tandis que les lésions cutanées se réparent rapidement. Sur 95 cas traités, CAIX ne relève que 7 échecs, avec action histaminique nulle ou éphémère. Dans les cas de récidives, qui sont toujours survenues précocement (moins de deux mois après la guérison apparente) deux ou trois nouvelles séances en ont généralement eu raison.

LAVANDHOMME a appliqué ce mode de traitement au prurit vulvaire. Dans 5 cas sur 6 de prurit vulvaire datant de plusieurs mois et même de plusieurs années, cet auteur a obtenu une sédation rapide, complète et durable des manifestations cutanées. Il a employé des ampoules de 1 cc contenant 0 g. 005 de bichlorhydrate d'histamine. Dès la première séance, il pratique 20 injections intradermiques réparties dans les grandes lèvres. Au cours des séances ultérieures, le siège des injections se rapproche progressivement des petites lèvres et de la muqueuse vaginale. Les injections sont faites tous les deux jours. L'amélioration se manifeste dès la première injection. Indépendamment de l'amélioration puis de la disparition du prurit, LAVANDHOMME a noté dans deux cas où existaient des lésions atrophiques de la muqueuse avec début de kraurosis une amélioration de ces lésions locales.

Notons enfin que TZANCK a observé de bons résultats dans le traitement de dermites prurigineuses par l'histamine.

L'effet favorable de cette base aminée sur le prurit, à côté d'une action neurotrophe s'exerçant électivement sur les terminaisons nerveuses, a pu trouver son explication dans la nature anaphylactique de cette affection. La guérison du prurit par l'histamine serait très souvent dûe à une véritable désensibilisation vis-à-vis d'un phénomène d'intoxication locale.



Les *contre-indications*, que nous avons énumérées au cours de ce chapitre, et qui sont peu nombreuses, peuvent se résumer comme suit :

Rhumatismes articulaires aigus, poussées aiguës des rhumatismes articulaires infectieux chroniques ou subaigus : par ses propriétés vaso-dilatatrices, l'histamine risquerait de déterminer une congestion locale au niveau de l'articulation atteinte ; déséquilibres tensionnels, insuffisance cardiaque ;

Tuberculose, car l'histamine peut toujours amener des spasmes bronchiques redoutables chez les bacillaires.

Les indications de l'histaminothérapie dans les algies de diverse nature et de diverses localisations sont donc multiples, et se justifient par la valeur des résultats obtenus, la simplicité d'application de la méthode, et l'absence de toute réaction fâcheuse. L'intérêt de ce traitement s'accroît du fait qu'il s'attaque à des algies généralement rebelles à toute autre médication.

VI. — CONCLUSIONS

I. — L'application cutanée de l'histamine détermine localement une triade réactionnelle dite de LEWIS, caractérisée par une rougeur locale, un érythème réflexe, un œdème, et à distance par des effets généraux complexes.

II. — L'action analgésique de l'histamine paraît devoir être attribuée à deux des effets de cette base aminée : vasodilatation locale intense, influence neurotrophe réflexe.

III. — Primitivement appliquée sous forme d'ionisation, l'histamine est actuellement surtout administrée en solution aqueuse diluée sous forme de piqûres intra-dermiques et d'injections péri-articulaires, et en solution alcoolique sous forme de scarifications.

IV. — Les indications de l'histamine sont multiples et comprennent des algies de nature et de localisation très diverses : myalgies, arthralgies, névralgies, certaines algies viscérales et circulatoires, douleurs liées à des affections allergiques, telles que asthme, migraine, et prurits.

V. — Les contre-indications, peu nombreuses, comprennent : les rhumatismes articulaires aigus, les poussées aiguës des rhumatismes articulaires infectieux chroniques ou subaigus, les déséquilibres tensionnels, les insuffisances cardiaques non compensées.

VI. — L'emploi de l'histamine dans de nombreuses variétés d'algies rebelles à toute autre médication se justifie par la valeur des résultats obtenus, la simplicité d'application de la méthode, et l'absence de toute réaction fâcheuse.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président de Thèse,*
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

VII. RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

Alechinsky A et G. — Les applications de la méthode Deutsch dans les effections douloureuses.
Ann. méd. phys. XXVI : 133-138, 1933.

Antoine E. — Le traitement des spasmes et des douleurs de l'appareil digestif par les injections intradermiques
Arch. Hosp. n° 10 : 715, 1937.

Aron E. — Etude physioclinique des injections intradermiques. Action de la solution histamine-histidine.
Presse Méd. XLV : 1037-1039, 1937.

Bertola A. — L'uso dell'istamina nel trattamento delle sindromi dolorose (mialgie, nevralgie, artralgie), e delle malattie allergiche.
Gazz. Osp. LX : 870-875, 1939.

Bettmann E. — Neue Wege der Histaninbehandlung bei schmerzhaften Muskel, Nerven und Gelenkerkrankungen (Bäder und kataphoretische Salbe).
Deutsch Med. Woch. LVIII : 1006-1009, 1932.

— Experimentelle Untersuchungen und technische Neuerungen mit den Histamintherapie bei Myalgieen
Verhandl. Deutsch. Orthop. Gesell. Kongr. XXVII : 348-352, 1933.

Bisset A. A. et Woodmansey A. - Histamine in rheumatism.
Lancet II : 1018-1019, 1933.

Borini L. — La ionoforesi istaminica nelle algie reumatiche
Riforma Med. LII : 799-800, 1936.

Braun. — L'histamine à petites doses dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux.
Thèse de Nancy, 1939.

Brignolo I. de Dominicis G. — Sul potere antalgico dell'istamina (cenni critici e contributo clinico).
Folia Med. XXV : 629-643, 1939.

Burkardt. — Histaminwirkung bei Arthropathien.
Therap Gegenw. : 199, 1932.

Caïn A. — Le traitement du prurit anal par les injections intra-dermiques d'histamine.
Presse Méd. n° 88 : 1549, 1937.

Candido Ferreira J. — Injecções intra-dermicas de histamina contra algias e doenças allergicas.
Brasil Med. LI : 113-1117, 1937.

Ceresa C. — Studio critico sull'efficacia dell'istamino-terapia intradermica nelle affezioni « reumatiche » dei nervi e degli organi de movimento e nelle artropatie croniche.
Min. Med. II : 551-555, 1938.

Chabanier G. — Etude critique sur la valeur antialgique des injections intra-dermiques de l'association histamine-histidine.
Thèse Paris, 1939.

Cohen A. et Rosen A. — Mecholyl and histamine effects on peripheral circulation and relief of arthritic pain.
Arch. Phys. Ther. XXI : 12-16, 1940.

Cornil L. — Coxarthrie et thérapeutique histaminique.
Soc. Chir. Bordeaux 24.11, 1938.

Coste F. et Fauvet J. — Injections modificatrices péri-articulaires dans la coxarthrie.
Rev. du Rhum. II : 716, 1935.

Coste F. et Mande R. — Les injections péri-articulaires d'histamine dans le traitement de la coxarthrie, des algies et rhumatismes.
Méd. Int. III, n° 1, 1937, n° 6, 1937.

Delherm L. et Gajdos-Torok M. — L'histamine. Pharmacodynamie, mode d'action sur l'organisme, méthodes d'utilisation, indications thérapeutiques.

Vigot, éd. Paris, 1935.

Delherm et J. Bernard. — La physiothérapie des rhumatismes.

Baillière, Paris, 1939, 68 pp.

Deutsch D. — Histamin zur Therapie rheumatischer Erkrankungen.

Med. Klin. n° 41 : 1483-1485, 1931.

— Résultats des deux premières années de traitement par l'histamine.

III° Congr. Int. Rhum, 13-15 oct. 1932.

Dubarry J. et Frapin G. — L'histaminothérapie à faibles doses dans les ulcères gastro-duodénaux. Résultats après dix-huit mois d'essais et d'après 42 observations.

Gaz. hebd. Sc. Méd. Bordeaux LIX : 916-921, 1938.

Dubois-André G. — Histamine et douleur.

Bruxelles Méd. XVIII : 916-921, 1938.

Von Dzsiniich A. — Die Histaminbehandlung rheumatischer Erkrankungen.

Therap. Gegenw. LXXVIII : 553-556, 1937.

Eastwood C. G. — Injections of histamine in rheumatism.

J. State Med. XLIII : 720-728, 1935.

Faber A. — Zur Frage der Histaminbehandlung schmerzhafter Muskel und Gelenkerkrankungen.

Munch. Med. Woch. LXXX : 1249-1250, 1933.

Fournier A. — Contribution expérimentale et clinique de l'histamine.

Thèse de Marseille, 1939.

Gadjos A. — L'histamine comme transmetteur chimique.
Presse Méd. XLVI : 509-511, 1938.

Garcia Rey F. — La histamina; su estudio de conjunto, su farmacodinamia, su aplicacion terapeutica, en general, y en especial en los reumatismos cronicos, algias, mialgias, neuralgias, etc.
Rev. méd. latino-am. XXIII : 1294-1324, 1938.

Girault A. — Gastro-jéjunite ulcéreuse ; traitement par l'histamine.
Arch. mal. app. dig. XXVIII : 624-627, 1938.

Govaerts A. — L'histamine dans le traitement des affections rhumatismales.
Bruxelles Méd. XIII : 1536-1541, 1933.

Halbron P., Lenormand J., Dartigue P. — Traitement de l'angine de poitrine par certains acides aminés.
Presse Méd. : 1585, 1933.

Hanse A. — Beitrag zur Histamin-Iontophorese bei Hyperalgieen verschiedener Genese.
Ztschr. ges. phys. Ther. XLV : 55-61, 1933.

Henssge E. — Erfolge mit Histaminiontophorese bei Rheuma und Neuralgien.
Ztschr. Neurol. Psych. CXLVI : 767-772, 1933.

Horton B. T., Mac Lean A. R., Craig W. M. — New syndrome of vascular headache; results of treatment with histamine; preliminary report.
Proc. Staff. Meet. Mayon Clin. XIV : 257-260, 1939.

Ipolji F. — Iontophorese histaminique endonasale dans le traitement des céphalées.
Orvosi Hetil. LXXXIII : 260-262, 1939.

- Irle S.* — Beitrag sur Frage der Behandlung rheumatischer Erkrankungen durch Histamin-Iontophorese.
Med. Klin. XXXIV : 252-253, 1938.
- Jacchia P.* — Sostanze adazione istaminosimile e istamina nella terapia delle poliartriti acuti.
Fracastoro sept. 1931.
- Istamina nelle terapeutica della mallattie reumatiche.
Minerva Med. n° 51, 1932.
- Jacob A. et Israel L.* — Le traitement de la crise douloureuse de l'ulcère gastro-duodénal par l'histamine à petites doses.
Presse Méd. XLVI : 210-211, 1938.
- Joly M.* — Ionisation à l'histamine.
Bull. Mém. Soc. Méd. CXLII : 549-556, 1938.
- Kaufmann M.* — Zur Behandlung von Schmerzen mit Histamin.
Deut. Med. Woch. LVIII : 660, 1932.
- Kling D. H.* — Histamine therapy of rheumatic affections and disturbances of peripheral circulation.
Ann. Surg. XCIX : 568-576, 1934.
- Treatment of myositis, arthritis and disturbances of peripheral circulation with histamine by cataphoresis.
Arch. Surg. XXIX : 138-148, 1934.
- Histamine ointment for cataphoresis and inunction in rheumatic affections and diseases of peripheral circulation.
Med. Record CL : 291, 1939.
- Kopits I.* — Beiträge zur Definition, Differentialdiagnostik und Therapie « rheumatischer Erkrankungen ». Mit besondereer Berücksichtigung der Histamin-Iontophorese.
Arch. Orthop. Unfall. Chir. XXX : 7-41, 1932.

Lambling A. — A propos de l'article de MM. Jacob et Israel concernant le traitement de la crise douloureuse de l'ulcère gastro-duodénal par l'histamine à petites doses. Presse Méd. XLVI : 500, 1938.

— Les microdoses d'histamine en thérapeutique, en particulier dans le traitement des états allergiques (asthme, urticaire, migraine), et des ulcères gastro-duodénaux. Arch. mal. app. dig. XXVIII : 277-309, 1938.

Lami G. — Sur les effets semblables à ceux de l'histamine de l'acide nicotinique injecté par voie intradermique. Rassegna fisiopat. clin. e ter. XII : 43-46, 1940.

Laqueur A. — Neue physikalische Behandlungsmethoden bei Neuralgien und Myalgien. Nervenarzt V : 471-480, 1932.

Lebon J., Maire R., Stora Ch. — Ulcères gastro-duodénaux traités par l'histamine à dose pondérable (0 mmg 1). Soc. gastro-Entérol. 10 octobre 1938.

Levai M. et Siminski E. — Die Elektrophorese in der Behandlung der Myalgien. Wien. Klin. Woch. XLV : 1535-1536, 1932.

Mac Kenna S. — Les applications cliniques de l'histamine dans le rhumatisme. Lancet n° 5780, 1934.

— Histamine ionisation in rheumatism and allied conditions; analysis of 100 cases. Lancet I : 364-365, 1936.

Moutier F. — Ulcère et traitement par l'histamine. Soc. de Gastro-Entérol. Paris 13 juin 1938.

Pagniez Ph. — Le traitement du prurit vulvaire par les injections locales d'histamine.

Presse Méd. 20 septembre 1939.

Pastor M. F., Imaz E. E., Molteni P. M. — Histamina e histidina intradermicas; su aplicacion en algunas algias y en el asma.

Rev. Asoc. méd. argent. LIII : 1002-1004, 1939.

Perles L. et Weissenbach R. J. — L'emploi des injections intra-dermiques d'histamine dans la thérapeutique des rhumatismes.

Progrès Méd. : 178-181, 1937.

Pero C. — L'istamina intra-dermica nella terapia della sciatica e di altre affezioni reumatiche. Suo meccanismo d'azione.

Rassegna di neurol. veg. I : 123-139, 1938.

Piot A. — De quelques applications thérapeutiques de l'histamine.

Thèse de Paris, 1938.

Ruhmann W. — Die örtliche Histamin-Einwirkung bei Muskelrheuma.

Munch. Med. Woch. LXXVIII : 2201-2202, 1931.

Shanson B. — Histamine injections in chronic rheumatism.

Brit. J. Phys. Med. X : 185-186, 1936.

Sicard et Lichtwitz. — Du rôle du derme dans le traitement des algies viscérales.

Presse Méd. n° 34 : 545, 1929.

Stark G. — Iontophorèse histaminique en gynécologie.

Gyogyaszat LXXV : 748-749, 1935.

Tourainee, Soulnignac, Piquart. — L'histamine dans le traitement des douleurs du zona.

Soc. franç. dermato-syph. n° 2, 1937.

Trumpp R. — Neue Behandlung des Muskelschmerzes. Bericht über unsere Erfolge mit der Histamin Iontophorese nach Dr Deutsch.

Munch. Med. Woch. LXXVIII : 1862-1863, 1931.

Vincart-Van Geem D. — L'histaminothérapie dans les douleurs rhumatismales.

Bruxelles Méd. XVIII : 1345-1349, 1938.

Weissenbach R. J. et *J. Perles.* — Les injections intradermiques d'histamine dans le traitement de la douleur au cours des rhumatismes aigus et chroniques.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. LII : 709-716, 1936.

- Les injections intradermiques d'histamine. Traitement de choix de la douleur et de la contracture dans les rhumatismes aigus et chroniques et dans certaines névralgies.

Hôpital XXIV : 522-524, 1936.

- Les injections intra-dermiques d'histamine dans le traitement des rhumatismes aigus et chroniques et de certaines névralgies.

Rev. gén. clin. therap. L : 673-675, 1936 et Progrès Méd. : 178-181 1937.

Weissenbach R. J., Perles L., Francon F. — Un nouveau procédé de la thérapeutique antirhumatismale ; l'histamine en injections intradermiques, traitement de choix de la douleur et de la contracture dans les rhumatismes aigus et chroniques et dans certaines névralgies.

Bruxelles Méd. XVII : 627-631, 1937.

- Les injections intra-dermiques dans le traitement des rhumatismes.

Rev. de Méd. LIV : 265-270, 1937.

Weissenbach R. J. — Histaminothérapie des rhumatismes
Bull. Mém. Soc. Méd. Paris CXLII : 540-549, 1938.

— L'histaminothérapie dans le traitement des rhumatismes.
Hôpital XXVI : 563-566, 1938.

Weissenbach R. J., Perles, L. Francon F. — Technique, indications et contre-indications de l'histaminothérapie dans les rhumatismes chroniques.
Bull. gén. thérap. CLXXXIX : 50-56, 1939.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction	9
II. Historique	13
III. Mode d'action de l'histamine	17
IV. Méthodes d'utilisation et posologie....	27
V. Indications et contre-indications	31
VI. Conclusions	47
VII. Renseignements bibliographiques	49

